

## Lo studio SORT OUT III

Giuseppe Biondi Zoccai<sup>1</sup>, Marco Valgimigli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Cardiologia, Università degli Studi, Ospedale San Giovanni Battista "Molinette", Torino,

<sup>2</sup>U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ferrara

(G Ital Cardiol 2010; 11 (12): 865-869)

**Background.** Nei pazienti a basso rischio, lo stent a rilascio di zotarolimus si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza di restenosi senza essere associato ad un aumentato rischio di trombosi dello stent. Abbiamo confrontato l'efficacia e la sicurezza dello stent medicato allo zotarolimus con quello medicato al sirolimus in pazienti affetti da malattia coronarica sottoposti a trattamento clinico di routine senza essere seguiti in maniera attiva nel follow-up.

**Metodi.** Abbiamo eseguito uno studio di superiorità *all-comer*, in singolo cieco, in pazienti con coronaropatia stabile o sindrome coronarica acuta ed almeno una lesione *target*. I pazienti sono stati trattati presso uno dei 5 centri partecipanti di interventistica coronarica tra gennaio 2006 e agosto 2007. La randomizzazione è stata generata da computer e l'assegnazione al trattamento con stent medicato allo zotarolimus o al sirolimus è stata eseguita mediante sistema telefonico centralizzato. I dati del follow-up sono stati ottenuti dai registri nazionali sanitari ed amministrativi. L'endpoint primario era rappresentato da un composito di eventi cardiovascolari maggiori a 9 mesi: morte, infarto miocardico e rivascolarizzazione del vaso *target*. L'analisi *intention-to-treat* è stata effettuata a 9 e 18 mesi di follow-up.

**Risultati.** 1162 pazienti (per un totale di 1619 lesioni) sono stati assegnati ad impianto di stent medicato allo zotarolimus, mentre 1170 pazienti (per un totale di 1611 lesioni) sono stati assegnati ad impianto di stent medicato al sirolimus. 67 pazienti (72 lesioni) sono andati incontro ad insuccesso dell'impianto di stent e 6 sono stati persi al follow-up. Tutti i pazienti randomizzati sono stati inclusi nell'analisi a 9 mesi di follow-up; 2200 pazienti (94%) hanno completato il follow-up a 18 mesi al momento della valutazione. A 9 mesi di follow-up, l'endpoint primario si è verificato più frequentemente nei pazienti trattati con stent a rilascio di zotarolimus rispetto a quelli trattati con stent a rilascio di sirolimus (72 [6%] vs 34 [3%]; HR 2.15, IC 95% 1.43-3.23;  $p = 0.0002$ ). Questa differenza si è mantenuta anche al follow-up a 18 mesi (113 [10%] vs 53 [5%]; 2.19, 1.58-3.04;  $p < 0.0001$ ). La mortalità per tutte le cause nei due gruppi (zotarolimus vs sirolimus) è risultata simile a 9 mesi di follow-up (25 [2%] vs 18 [2%]; 1.40, 0.76-2.56;  $p = 0.28$ ) ma significativamente differente a 18 mesi di follow-up (51 [4%] vs 32 [3%]; 1.61, 1.03-2.50;  $p = 0.035$ ).

**Conclusioni.** Nei pazienti sottoposti a trattamento clinico di routine, lo stent a rilascio di sirolimus è superiore allo stent a rilascio di zotarolimus. [Lancet 2010; 375: 1090-9]

© 2010 AIM Publishing Srl

Giuseppe Biondi Zoccai ha servito negli ultimi 5 anni come consulente per Abbott Vascular, Cordis e Medtronic.

Per la corrispondenza:

Dr. Giuseppe Biondi Zoccai

Divisione di Cardiologia  
Università degli Studi  
Ospedale San Giovanni  
Battista "Molinette"  
Corso Bramante, 88-90  
10126 Torino  
E-mail:

gbiondizoccai@gmail.com

Dr. Marco Valgimigli

U.O. di Cardiologia  
Azienda Ospedaliero-  
Universitaria  
Corso Giovecca, 203  
44100 Ferrara  
E-mail: vlgmrc@unife.it

### Il punto di vista di Giuseppe Biondi Zoccai

Lo studio SORT OUT III (Danish Organisation for Randomised Trials with Clinical Outcome) rappresenta un importante passo avanti nella medicina cardiovascolare basata sull'evidenza<sup>1</sup>.

Si tratta infatti di uno studio di notevoli dimensioni, multicentrico, recente, in singolo cieco, randomizzato con procedura centralizzata, senza criteri di esclusione specifici, e con follow-up sistematico mediante registri nazionali e, in quanto tale, capace di offrire un'informazione realistica e rilevante anche per il cardiologo più pratico. Pertanto, la conclusione che gli stent medicati al sirolimus Cypher (Cordis) sono superiori all'utilizzo degli stent medicati allo zotarolimus con polimero a base di fosforilcolina Endeavor (Medtronic) è altamente credibile. In effetti, la sintesi di questo studio è che

l'uso degli stent medicati al sirolimus Cypher, rispetto a quelli medicati allo zotarolimus Endeavor, permette di ridurre in modo statisticamente significativo il rischio di eventi cardiaci maggiori (morte, infarto miocardico e rivascolarizzazione coronarica), in buona sostanza, dimezzandolo (da 10% a 5% ad un follow-up di 18 mesi,  $p < 0.0001$ ). Simili benefici risultano evidenti anche per il rischio di infarto miocardico e rivascolarizzazione coronarica considerati in modo isolato. I benefici apparenti su mortalità e trombosi intrastent appaiono invece, rispettivamente, più compatibili con fattori di confondimento o con errore statistico di tipo I.

D'altronde, lo studio SORT OUT III, come tipico degli studi clinici pragmatici, non ci offre una chiara spiegazione di questi risultati, che appaiono in contrasto con quanto mostrato dalle tecniche di visualizzazione intracoronarica più sofisticate. In effetti, lo studio

**Tabella 1.** Valutazione del rischio di *bias* degli studi clinici controllati secondo le raccomandazioni della Cochrane Collaboration, con applicazione esemplificativa allo studio SORT OUT III.

Ambito	Spiegazione	Applicazione allo studio SORT OUT
Generazione della sequenza di randomizzazione	Dettagli sui metodi usati per generare la sequenza casuale di assegnazione ai diversi trattamenti disponibili	La lista di randomizzazione a blocchi (numerosità non specificata) è stata stratificata per centro e generata da computer
Mascheramento della randomizzazione	Capacità di mantenere confidenziale la lista di randomizzazione, anche ai clinici che si occupano dell'arruolamento, fino al momento immediatamente precedente il trattamento oggetto dello studio e dopo l'arruolamento del paziente	L'allocazione al trattamento è stata svelata solo al momento della procedura di rivascularizzazione coronarica, mantenendo la confidenzialità della stessa con un sistema di randomizzazione telefonico automatizzato
Mascheramento dei pazienti, dei clinici e dei valutatori	Capacità di mantenere all'oscuro del trattamento somministrato i pazienti, i clinici e i valutatori degli eventi	Pazienti e valutatori (ma non clinici) sono stati mantenuti all'oscuro del trattamento
Incompletezza dei dati di evento	Completezza del follow-up, descrizione dettagliata dei pazienti trattati in disaccordo con la lista di randomizzazione o usciti prematuramente dallo studio	Di 2332 pazienti inclusi, solo 6 sono stati persi a qualsiasi follow-up e 132 sono risultati non disponibili per il follow-up a 18 mesi
Stesura selettiva dei dati di evento	Completezza della stesura dei dati di follow-up, secondo quanto specificato nel protocollo originale e secondo pratica abituale	I dati di evento per morte, morte cardiaca, infarto, rivascularizzazioni e trombosì di stent sono stati riportati in modo completo
Altre cause di <i>bias</i>	Altri effetti discorsivi sullo studio, quali conflitti di interesse, errori analitici, e così via	Non risultano evidenti altri rischi di <i>bias</i>

ODESSA (OCT for DES SAFety) ha recentemente evidenziato come le maglie metalliche degli stent medicati allo zotarolimus Endeavor siano nettamente più ricoperti in senso assoluto e in senso di omogeneità rispetto agli altri stent medicati (compresi gli stent a rilascio di sirolimus Cypher)<sup>2</sup>. D'altronde, questo apparente vantaggio si scontra con un fenomeno di iperplasia neointimale nettamente maggiore, che può portare più frequentemente a ristenosi binaria e quindi a rivascularizzazione ripetuta. Quanto detto finora è stato però messo in discussione dalla recentissima presentazione dello studio RESOLUTE All Comers, che ha confrontato gli stent medicati attualmente di riferimento medicati all'everolimus Xience (Abbott Vascular) con quelli medicati allo zotarolimus con polimero a base di BioLinx Endeavor Resolute (Medtronic), mostrando simili risultati in termini di eventi cardiaci maggiori, inclusi

morte, infarto miocardico e rivascularizzazioni ripetute, pur in presenza di un eccesso di trombosì intrastent<sup>3</sup>. Appare pertanto probabile che l'eccesso di iperplasia neointimale degli stent medicati allo zotarolimus Endeavor, con rilascio del farmaco più precoce dovuto al peculiare comportamento del polimero a base di fosforilcolina, documentata anche nello studio SORT OUT III, comporti un eccesso di eventi avversi che includono la rivascularizzazione ripetuta, ma potenzialmente anche l'infarto miocardico e la trombosì intrastent.

Ma, ritornando all'oggetto di questo dibattito, perché questo studio SORT OUT III dovrebbe essere così credibile e convincente? Una breve disamina punto per punto dei sopraccitati elementi chiave di questa sperimentazione clinica può sicuramente chiarirne la robustezza metodologica.

Lo studio SORT OUT III ha arruolato un totale di 2332 pazienti, un numero non enorme se si considerano i pazienti valutati inizialmente (n = 9221), quindi il 25% della popolazione di riferimento, ma comunque ragguardevole, se pensiamo che tipicamente i pazienti randomizzati negli studi di cardiologia interventistica possono addirittura essere solo il 6% del totale iniziale<sup>4</sup>. Pertanto, è facile calcolare che lo studio possa fornire stime di eventi con accettabile precisione statistica: immaginando un tasso di eventi compreso tra 7% e 10% (quale quello inizialmente stimato), questa dimensione campionaria permette infatti di generare intervalli di confidenza al 95%, rispettivamente, che vanno dal 5.0% al 7.0% e dall'8.7% all'11.2%<sup>5</sup>. In effetti, tale numerosità è anche in accordo con il calcolo della dimensione campionaria, assai credibile, riportata da Rasmussen et al.<sup>1</sup>.

Il disegno multicentrico (5 centri danesi ad alto volume) rappresenta un altro elemento di forza, limitando in questo come in altri contesti un'eventuale effetto distorsivo del rapporto singolo investigatore, singolo centro e risultato desiderato o auspicato dello studio. Essendo stato condotto tra il 2006 e il 2007, lo studio SORT OUT III si riferisce ancora alla pratica clinica attuale, essendo cambiate solo in parte le strategie diagnostiche, prognostiche e terapeutiche dei pazienti con cardiopatia ischemica, fatte salve ovviamente le implicazioni di alcuni studi cardine quali, tra gli altri, il BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes)<sup>6</sup>, il COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation)<sup>7</sup>, il FAME (Fractional Flow Reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation)<sup>8</sup> e il TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38)<sup>9</sup>.

La randomizzazione mediante sistema telefonico centralizzato ha permesso di mantenere la confidenzialità della lista di randomizzazione limitando quindi il rischio che gli investigatori arruolassero in modo selettivo i pazienti. L'uso del mascheramento dei pazienti (disegno in singolo cieco) e dei valutatori permette di ridurre il *bias* legato all'effetto placebo. D'altronde, trattandosi di uno studio pragmatico *post-marketing* di fase IV era inverosimile riuscire a preparare set di stent di uguale aspetto onde conseguire anche il mascheramento dei clinici. L'adozione di criteri di inclusione quanto mai ampi e di criteri di esclusione molto selettivi ha garantito un arruolamento di pazienti tipici del mondo reale, e come tali altamente rap-

presentativi dei pazienti trattati per via percutanea per cardiopatia ischemica anche nei nostri centri italiani. Infine, la possibilità di usufruire del dettagliato registro sanitario danese ha permesso di ridurre al minimo i pazienti persi al follow-up e il rischio di sottostimare gli eventi clinicamente rilevanti, in quanto universalmente associati a nuovo ricovero o decesso.

Esistono altri punti di forza di questo studio? È utile fare riferimento anche ai criteri suggeriti a tale scopo dalla Cochrane Collaboration, e di conseguenza evidenziare quanto lo studio, anche di fronte ad una valutazione ancora più approfondita, rimanga a basso rischio di *bias*<sup>10</sup> (Tabella 1).

In conclusione, lo studio SORT OUT III dimostra con ragionevole sicurezza che gli stent medicati allo zotarolimus Endeavor sono inferiori agli stent medicati al sirolimus Cypher. Pertanto, gli stent medicati al sirolimus Cypher, insieme agli stent medicati di nuova generazione con dimostrata equivalenza clinica, quali, tra gli altri, gli stent medicati al biolimus Biomatrix (Biosensors), quelli medicati all'everolimus Xience o Promus (Boston Scientific), e quelli medicati allo zotarolimus Endeavor Resolute, dovrebbero essere preferiti agli altri nella pratica clinica quotidiana onde minimizzare il rischio di eventi cardiaci maggiori nei pazienti con cardiopatia ischemica sottoposti a rivascolarizzazione coronarica percutanea.

## Bibliografia

1. Rasmussen K, Maeng M, Kaltoft A, et al; SORT OUT III Study Group. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT OUT III): a randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2010; 375: 1090-9.
2. Guagliumi G, Musumeci G, Sirbu V, et al; ODESSA Trial Investigators. Optical coherence tomography assessment of in vivo vascular response after implantation of overlapping bare-metal and drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 531-9.
3. Wood S. RESOLUTE: Zotarolimus-eluting "DES-strong" matches Xience at one year. <http://www.theheart.org/article/1081361.do> [accessed May 28, 2010].
4. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Agostoni P, et al. Stenting versus surgical bypass grafting for coronary artery disease: systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *Ital Heart J* 2003; 4: 271-80.
5. METCARDIO tool for computing standard errors of proportions. [http://www.metcardio.org/macros/standard\\_error\\_of\\_proportions.xls](http://www.metcardio.org/macros/standard_error_of_proportions.xls) [accessed May 27, 2010].
6. Frye RL, August P, Brooks MM, et al; BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-15.
7. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
8. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213-24.
9. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.
10. Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. <http://www.cochrane-handbook.org> [accessed May 28, 2010].

## Il punto di vista di Marco Valgimigli

Lo studio SORT OUT III nasce per testare l'ipotesi che lo stent a rilascio di sirolimus (SES) sia associato ad una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) a 9 mesi rispetto allo stent a rilascio di zotarolimus (ZES) Endeavor. Lo studio finisce per soddisfare l'endpoint primario a 9 mesi con una riduzione relativa dell'endpoint primario del 50% (6% nel braccio ZES vs 3% nel braccio SES,  $p < 0.0001$ )<sup>1</sup>. Al follow-up a 18 mesi, la differenza relativa di eventi rimane invariata (10% nel braccio ZES vs 5% nel gruppo SES) grazie ad un incremento assoluto dei MACE di 2 punti percentuali nel braccio SES e del 4% nel braccio ZES. Pertanto, sia nell'intervallo temporale tra 0 e 9 mesi che tra 9 e 18 mesi, l'incidenza di MACE è dimezzata dall'impianto di SES rispetto all'impianto di ZES<sup>1</sup>.

Analizzando in maniera analitica i singoli componenti dell'endpoint primario, l'incidenza di rivascolarizzazione del vaso *target* (TVR) è risultata del 5% nel gruppo Endeavor e del 2% nel braccio SES a 9 mesi<sup>1</sup>. Analogamente, a 18 mesi, l'incidenza di TVR era dell'8% nel braccio ZES e del 3% nei pazienti trattati con SES. Per certi versi, ciò non sorprende considerando che la *late loss* dei due stent è drammaticamente differente e molto più bassa nei pazienti trattati con SES<sup>1</sup>.

La sorpresa dello studio tuttavia è che anche l'incidenza di infarto miocardico acuto è almeno dimezzata sia a 9 che a 18 mesi nel braccio SES rispetto allo ZES. Analogamente, l'incidenza di trombosi di stent definita ad 1 anno era pari a 1.1% nei pazienti ZES e 0.3% nei pazienti SES ( $p = 0.048$ )<sup>1</sup>.

Quindi, lo studio SORT OUT III emette un verdetto pesante per quanto apparentemente chiaro, lo stent SES a distanza di 18 mesi dall'impianto non solo è più efficace ma anche più sicuro rispetto allo stent ZES Endeavor Sprint.

Lo studio SORT OUT III, come del resto i precedenti della serie danese, è uno studio a metà tra lo studio randomizzato ed il registro. La scelta di quale stent impiantare nel singolo paziente è randomizzata, tuttavia i pazienti inclusi nello studio non vengono seguiti in maniera attiva nel follow-up, ma tramite un database nazionale ed un codice identificativo unico, si incrociano i pazienti inclusi nello studio con coloro i quali nel follow-up sono andati incontro ad eventi. I pazienti che non figurano tra quelli morti o con successive riospedalizzazioni vengono considerati liberi da complicanze nel follow-up. Analogamente, le diagnosi che vengono poste nel corso delle riospedalizzazioni (ad es. reintervento nel vaso *target*, reintervento nelle lesioni *target*, reinfarto o trombosi di stent) sono interamente desunte dalla diagnosi di dimissione da parte di equipe mediche a conoscenza del tipo di stent impiantato. In altri termini, al contrario di ciò che avviene nel corso di studi randomizzati veri e propri, i pazienti non vengono attivamente seguiti nel tempo in maniera prospettica e l'aggiudicazione degli eventi non viene operata da operatori sanitari ignari del trattamento ricevuto e non coinvolti attivamente nello studio. Non a caso forse, l'incidenza degli eventi è pressoché dimezzata rispetto a quella che si osserva in studi clinici controllati con criteri di inclusione allargati<sup>2-4</sup>. Ciò potrebbe dipendere non solo dalla modalità con cui gli eventi sono

stati aggiudicati ma anche dalla popolazione reclutata nello studio.

Lo studio SORT OUT III si fregia del titolo di studio *all-comer*. Tuttavia, ispezionando le caratteristiche di base dei pazienti appare ovvio che *all-comer* lo studio SORT OUT III non è, se non altro a giudicare dalla prevalenza sorprendentemente bassa di pazienti con infarto miocardico acuto con soprasslivellamento persistente del tratto ST, intorno al 7-8%. Gli investigatori si giustificano spiegando a noi lettori che ciò è dovuto al fatto che lo studio arruolava pazienti che non rientravano per criteri di esclusione all'interno di altri studi di confronto fra stent medicati.

Ben lungi dall'essere lo studio stato dell'arte, il SORT OUT III sentenzia che lo stent SES è nettamente superiore rispetto a quello ZES per quanto attiene all'endpoint composto dei MACE sia a 9 che a 18 mesi. Dal punto di vista numerico, ciò è in larga misura giustificato dalla differente incidenza di TVR nei due bracci, evento clinico che evidentemente riflette la differenza potenza di inibizione della *late loss* tra i due stent ( $\approx 0.1$  mm dopo SES e  $\approx 0.6$  mm dopo ZES<sup>5</sup>).

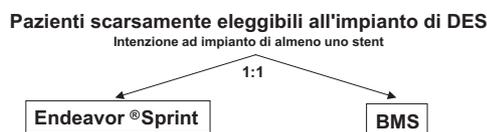
Possiamo anche concludere che lo stent SES è superiore rispetto allo ZES circa l'incidenza di infarto e trombosi di stent? No, no davvero!

Lo studio SORT OUT III era tarato per sondare l'efficacia differenziale dei due stent sui MACE ipotizzandone una incidenza peraltro ben maggiore rispetto a quella osservata nello studio. Pertanto, a maggior ragione è pericoloso dare ai vari endpoint secondari, specialmente se estremamente rari in entrambi i bracci come la trombosi di stent o l'incidenza di infarto miocardico, lo stesso peso e la stessa interpretazione riservati all'endpoint primario dello studio.

Non a caso forse, non esiste nessun altro studio di cui io sia a conoscenza che dimostri che lo stent Endeavor Sprint conduca ad una maggiore incidenza di trombosi di stent rispetto a qualunque altro stent, sia esso metallico o a rilascio di farmaco. Nello studio ENDEAVOR II, l'incidenza di trombosi di stent definita a 2 anni era dello 0.5% nel braccio ZES vs 1.2% nel braccio stent metallico<sup>5</sup>. Analogamente, in tutti gli altri studi di confronto fra stent medicati, in nessuno lo stent ZES è risultato associato a maggior incidenza di trombosi. Al contrario, specialmente se ci si focalizza sulla trombosi molto tardiva (cioè dopo 12 mesi dall'impianto dello stent), lo studio ENDEAVOR IV dimostra una riduzione relativa e significativa del 50% della trombosi di stent a favore di ZES rispetto a Taxus (3.6 vs 7.1%,  $p = 0.004\%$ )<sup>6</sup>. Peraltro lo studio SORT OUT III non smentisce questo dato, considerato che non vi è nessun evento tardivo di trombosi di stent nel gruppo Endeavor contro 2 eventi nel braccio Cypher. Numeri questi evidentemente non conclusivi ma che saranno testati dallo studio PROTECT, il quale è l'unico studio randomizzato tra due stent medicati (ZES vs SES) avente come obiettivo primario la trombosi tardiva dello stent.

In conclusione, non occorrono studi per capire che se uno stent come l'Endeavor Sprint viene impiantato in un vaso di 2.4 mm, il rischio di ristenoosi è elevato considerando una *late loss* media di 0.6 mm. Ma che dire se lo stent deve essere impiantato nell'arteria interventricolare anteriore media di un signore il cui diametro di riferimento vasale è interno a 3.5 mm? In questo caso serve davvero tanta potenza di inibizione della *late loss*? La domanda è op-

portuna considerando che tanto Cypher quanto Taxus sono associati ad un aumento della trombosi tardiva di 5 volte superiore rispetto agli stent metallici. Evidenza questa che non è mai stata riprodotta con lo stent Endeavor. Qual è pertanto il vantaggio di ZES rispetto ad uno stent metallico in pazienti a basso rischio di ristenoosi? In un paziente ad alto rischio emorragico (ad es. paziente ultraottantenne, paziente con emorragia recente o paziente con indicazione all'anticoagulazione orale) oppure ad alto rischio trombotico (allergia all'aspirina, intervento chirurgico programmato, ecc.) e contemporaneamente ad alto rischio di ristenoosi per estensione e localizzazione della malattia coronarica, non è forse lo stent Endeavor lo stent medicato con profilo ideale? Lo studio ZEUS (Zotarolimus-eluting stent in uncertain DES candidates) sta attualmente randomizzando 1600 pazienti a ZES vs stent metallico in pazienti a basso rischio di ristenoosi, ad alto rischio emorragico o ad alto rischio trombotico (Figura 1). Lo studio ZEUS è uno studio multicentrico, condotto in Italia e Svizzera e per la prima volta, la durata della doppia terapia antiaggregante sarà guidata dalla patologia coronarica che indica il trattamento percutaneo (ad es. coronaropatia stabile vs instabile) e non dal tipo di stent (medicato vs metallico) (Figura 1). I risultati di questo studio e dello studio PROTECT ci diranno, speriamo presto, se vale la pena di accettare una riduzione di efficacia a fronte tuttavia di un guadagno sulla sicurezza. Se non tutti i pazienti sono uguali, perché pretendere che tutti gli stent medicati lo siano?



**DOPPIA TERAPIA ANTIAGGREGANTE:**

30 giorni in:

- Pazienti a basso rischio di ristenoosi con coronaropatia stabile
- Pazienti con controindicazioni ai DES a prescindere dalla patologia di indicazione

6-12 mesi in:

- Pazienti a basso rischio di ristenoosi con coronaropatia instabile (Angina instabile/infarto)

**MONITORAGGIO:**

Solo clinico a 1 e 6 mesi e poi annuale sino a 5 anni

**OBIETTIVO PRIMARIO:**

Morte per tutte le cause, infarto, reintervento nel vaso *target* entro 12 mesi

**Figura 1.** Flow chart dello studio ZEUS.

BMS = stent metallico; CAD = malattia coronarica; DES = stent metallici; SCA-NSTE = sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST; STEMI = infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST.

## Bibliografia

1. Rasmussen K, Maeng M, Kaltoft A, et al; SORT OUT III Study Group. Efficacy and safety of zotarolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents in routine clinical care (SORT OUT III): a randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2010; 375: 1090-9.
2. Serruys PW, Silber S, Garg S, et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2010; 363: 136-46.
3. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated

- with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 937-48.
4. Windecker S, Remondino A, Eberli FR, et al. Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2005; 353: 653-62.
  5. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, et al; ENDEAVOR II Investigators. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006; 114: 798-806.
  6. Leon MB, Mauri L, Popma JJ, et al; ENDEAVOR IV Investigators. A randomized comparison of the Endeavor zotarolimus-eluting stent versus the Taxus paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary lesions: 12-month outcomes from the ENDEAVOR IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 543-54.